

Η επίδραση της αερόβιας άσκησης στα επίπεδα απελίνης και γκρελίνης ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2*

Ν.Π.Ε. Καδόγλου^{1,2}

Ι.Σ. Βράμπας¹

Α. Καπελούζου³

Ν. Σάιλερ²

Α. Κωστάκης³

Ν. Αγγελουπούλου⁴

Περίληψη

Η απελίνη και η γκρελίνη αποτελούν τα νεότερα μέλη της οικογένειας των λιποκυτοκινών, οι οποίες συμμετέχουν στους μηχανισμούς ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη και αθηροσκλήρωσης. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η εκτίμηση της επίδρασης ενός προγράμματος αερόβιας άσκησης στα επίπεδα των παραπάνω λιποκυτοκινών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Πνήντα τέσσερις υπέρβαροι (BMI>25 kg/m²) ασθενείς με ΣΔ2, χωρίς όμως αγγειακές επιπλοκές τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: Α) Αερόβια άσκηση: 4 φορές/εβδομάδα, 45-60 min/συνεδρία, 60-75% μέγιστης καρδιακής συχνότητας (n=27). Β) Ελέγχου: Δόθηκαν μόνο προφορικές οδηγίες για αύξηση της σωματικής τους δραστηριότητας (n=27). Τόσο στην έναρξη όσο και μετά 12 εβδομάδες προσδιορίστηκαν τα παρακάτω: Κλινικές παράμετροι, αερόβια ικανότητα (VO_{2peak}), ινσουλινο-αντίσταση (HOMA-IR), γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό profile, απελίνη και γκρελίνη στον ορό του αίματος. Στους ασθενείς που ασκήθηκαν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού και λιπιδαιμικού ελέγχου, καθώς και της ινσουλινο-ευαισθησίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (p<0.05). Επιπρόσθετα η εφαρμογή της άσκησης αύξησε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα απελίνης (p=0.007) και την καρδιοαναπνευστική ικανότητα (VO_{2peak}, p<0.001) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε καμία από τις δύο ομάδες δεν παρατηρήθηκαν στη διάρκεια της μελέτης σημαντικές αλλαγές ως προς το σωματικό βάρος (p>0.05), ενώ αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων γκρελίνης παρατηρήθηκε μόνο στην υπο-ομάδα των γυναικών που ασκήθηκε (p=0.038). Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η ασκησιο-εξαρτώμενη μείωση της ινσουλινο-αντίστασης και της LDL αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες αύξησης της απελίνης (R²=0.391, p=0.011). Συμπερασματικά η εφαρμογή ενός μακροχρόνιου προγράμματος αερόβιας άσκησης σε ασθενείς με ΣΔ2 παρουσιάζει ευνοϊκή επίδραση σε νεότερες αντι-αθηρογόνες λιποκυτοκίνες, όπως η απελίνη και η γκρελίνη, ακόμα και όταν δεν συνοδεύεται από μείωση του σωματικού βάρους.

¹ Α' Παθολογική Κλινική,

«Ιπποκράτειο» Γενικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

² Τμήμα Επιστήμης Φυσικής
Αγωγής και Αθλητισμού,
Σέρρες,

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

³ Κέντρο Πειραματικής
Χειρουργικής, Ίδρυμα

Ιατροβιολογικών Ερευνών
Ακαδημίας Αθηνών

⁴ Τμήμα Επιστήμης Φυσικής
Αγωγής και Αθλητισμού,

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένας ολοένα αυξανόμενος όγκος επιστημονικών δεδομένων, ο οποίος υποστηρίζει τον κυ-

*Βραβεύθηκε στο 24^ο Ετήσιο Συνέδριο της ΔΕΒΕ (2010).

ρίαρχο ρόλο της χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής ως ρυθμιστικού παράγοντα του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και της αθηροσκλήρωσης¹. Ανάμεσα στους έως τώρα γνωστούς φλεγμονώδεις παράγοντες που συσχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, πρόσφατες μελέτες προτείνουν τις προερχόμενες από τον λιπώδη ιστό κυτοκίνες, γνωστές και ως λιποκυτοκίνες². Η μέτρησή τους στον ορό του αίματος μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για το φλεγμονώδες φορτίο των ασθενών, αναδεικνύοντας τους παράγοντες αυτούς σε πολύτιμους βιο-δείκτες ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Από την άλλη μεριά, η φυσική άσκηση είναι διεθνώς γνωστό ότι αποτελεί έναν από τους κύριους θεραπευτικούς πυλώνες του ΣΔ2, μαζί με τη δίαιτα και τα φάρμακα³. Διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι ασκούνται παρουσιάζουν μειωμένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα συγκριτικά με τους διαβητικούς ασθενείς που ακολουθούν καθιστικό τρόπο ζωής⁴. Το ευνοϊκό αυτό αποτέλεσμα ερμηνεύεται από την τροποποίηση των «κλασικών» παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ., δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, παχυσαρκία κτλ.) που επιφέρει η συστηματική, μακροχρόνια άσκηση. Εντούτοις νεότερες έρευνες αποδίδουν στην άσκηση επιπλέον αθηρο-προστατευτικές ιδιότητες μέσω της μείωσης του φλεγμονώδους φορτίου⁵. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, τα έως τώρα διαθέσιμα δεδομένα για την επιρροή που έχει η συστηματική άσκηση στα επίπεδα των λιποκυτοκινών είναι περιορισμένα.

Η απελίνη αποτελεί μία νεότερη πρωτεΐνη-λιποκυτοκίνη, για την οποία πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι συμμετέχει στην ομοιοστασία του σακχάρου στο αίμα, ενώ η έκκρισή της διεγείρεται από την ινσουλίνη⁶. Παράλληλα με τις μεταβολικές της ιδιότητες, πειραματικές και κλινικές μελέτες υπογραμμίζουν τη ρυθμιστική της δράση στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος⁷. Σε δύο πρόσφατα δημοσιευμένες εργασίες, από την ερευνητική μας ομάδα και από άλλους ερευνητές, φάνηκε η αρνητική συσχέτιση των επιπέδων της απελίνης στο αίμα με την παρουσία στεφανιαίας νόσου^{8,9}. Παρά τον πολλά υποσχόμενο ρόλο της απελίνης, ο αριθμός των μελετών σχετικά με τη φαρμακευτική και μη φαρμακευτική τροποποίηση της συγκέντρωσής της είναι εξαιρετικά μικρός^{10,11}.

Η γκρελίνη αποτελεί έναν πρόσφατα ανακαλυφθέντα ορξιογόνο παράγοντα με ιδιότητες αυξητικής ορμόνης¹². Όσον αφορά την παθοφυσιολογία του ΣΔ2, τα χαμηλά επίπεδα της γκρελίνης

φαίνεται να σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και την ινσουλινο-αντίσταση¹³. Παρόλα αυτά υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη συμμετοχή της γκρελίνης στην αθηρωματική διαδικασία^{14,15}. Οι περισσότερες όμως έρευνες συντείνουν στην άποψη ότι η γκρελίνη έχει αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες, ιδίως σε προχωρημένα στάδια αθηρωμάτωσης¹⁶. Λαμβάνοντας όλα αυτά υπόψη, φαίνεται ότι η αύξηση των επιπέδων της γκρελίνης θα μπορούσε, θεωρητικά τουλάχιστον, να συμβάλλει στη θεραπεία του ΣΔ2 και των επιπλοκών του. Οι γλιταζόνες, η μετφορμίνη και η απώλεια βάρους αποδεδειγμένα οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων γκρελίνης στο αίμα¹¹. Εντούτοις παραμένει άγνωστο εάν και κατά πόσο η άσκηση, με ή χωρίς συνοδό απώλεια βάρους, ασκεί ευεργετικό ρόλο στα επίπεδα γκρελίνης.

Επομένως, στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης της μακροχρόνιας άσκησης στα επίπεδα των νεότερων λιποκυτοκινών, απελίνης και γκρελίνης, σε ασθενείς με ΣΔ2, αλλά χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο.

Ασθενείς και μέθοδοι

Ασθενείς – σχεδιασμός μελέτης

Στην παρούσα μελέτη επελέγησαν 54 υπέρβαροι (BMI > 25 kg/m²) ασθενείς με ΣΔ2, ηλικίας μεταξύ 50 και 70 ετών, οι οποίοι παρακολουθούνταν στο διαβητολογικό ιατρείο της κλινικής μας. Όλοι οι ασθενείς δεν είχαν ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c > 6.5%) και ήδη ελάμβαναν από του στόματος αντι-διαβητικά δισκία για τουλάχιστον 4 μήνες. Για την επιλογή των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω κριτήρια αποκλεισμού: εξεσημασμένη υπεργλυκαιμία (HbA1c > 10%), διαβητική μικρο- ή/και μακρο-αγγειοπάθεια, διαβητική νευροπάθεια, ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, σοβαρή αναιμία, αρρυθμιστή αρτηριακή πίεση (> 170/100 mmHg), ορθοπεδικά προβλήματα που περιορίζουν την κίνηση, κακοήθειες ή αυτοάνοσα νοσήματα. Επιπλέον αποκλείστηκαν ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή με σχετικά συμπτώματα πρόσφατης έναρξης, καθώς επίσης ασθενείς που ήδη ασκούνταν για περισσότερο από 1 φορά εβδομαδιαίως.

Ακολούθως οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ισοδύναμες ομάδες (n=27): Α) Ομάδα άσκησης και Β) Ομάδα ελέγχου, με τη βοήθεια κατάλληλου λογισμικού. Ο αρχικός κλινικός έλεγχος περιελάμβανε: κλινική εξέταση, μέτρηση του δεί-

κτη μάζας σώματος (body-mass index, BMI), του λόγου μέσης/ισχία (waist-hip ratio, WHR) και της αρτηριακής πίεσεως βάσει συγκεκριμένων διαδικασιών¹. Ο παραπάνω κλινικός έλεγχος επαναλήφθηκε στο τέλος της μελέτης, μετά από 12 εβδομάδες. Παράλληλα προσδιορίστηκε η καρδιοαναπνευστική ικανότητα των ασθενών, στην αρχή και στο τέλος της μελέτης. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης σε κυκλοεργόμετρο, φέροντας συνεχώς στο πρόσωπο ειδική μάσκα συνδεδεμένη με αναλυτή αερίων (COSMED K4, Rome, Italy) για τον προσδιορισμό του προσλαμβανόμενου O₂ και του αποβαλλόμενου CO₂.

Σε όλους τους ασθενείς ζητήθηκε να διατηρήσουν τις διατροφικές τους συνήθειες κατά τη διάρκεια της μελέτης, καθώς και επίσης την αντι-υπερτασική και αντι-διαβητική τους αγωγή, εφόσον δεν συνέτρεχε κάποιος σοβαρός ιατρικός λόγος για αλλαγή. Η μελέτη διεξήχθη με την έγκριση της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας του Νοσοκομείου «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης, ενώ όλοι οι συμμετέχοντες είχαν δώσει έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής προ της έναρξης της μελέτης.

Πρόγραμμα παρέμβασης

Το πρόγραμμα της άσκησης ήταν βασισμένο σε εκείνο προηγούμενης μελέτης από την ερευνητική μας ομάδα⁵. Πιο συγκεκριμένα υπήρχαν 4 συνεδρίες εβδομαδιαίως και η καθεμία περιελάμβανε: 10 min προθέρμανση με διατακτικές ασκήσεις, 30 min αερόβιων ασκήσεων (π.χ., βάδισμα ή ελαφρύ τρέξιμο σε κυλιόμενο τάπητα, στατικό ποδήλατο, ελεύθερες ασκήσεις των άνω και κάτω άκρων) και 5 min χαλαρωτικές ασκήσεις. Η ένταση και η διάρκεια της κάθε συνεδρίας αυξήθηκαν σταδιακά στη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων μέχρι να φτάσουν το 60-75% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας και διάρκεια 60 min, αντίστοιχα.

Στην ομάδα ελέγχου δόθηκαν προφορικές οδηγίες για τη φυσική δραστηριότητα μόνο κατά την έναρξη της μελέτης, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία². Πιο συγκεκριμένα υπήρξε προφορική παρότρυνση προκειμένου οι ασθενείς να αυξήσουν τη φυσική τους δραστηριότητα με έντονο περπάτημα 30-45 min, 3-5 φορές/εβδομαδιαίως. Μετά τις αρχικές οδηγίες δεν υπήρξε περαιτέρω έλεγχος της συμμόρφωσης των ασθενών της ομάδας αυτής.

Βιοχημικές αναλύσεις

Οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία στην αρχή και στο τέλος της μελέτης και τουλάχιστον 48 ώρες μετά από την τελευταία συνεδρία της άσκησης. Προσδιορίστηκαν η γλυκόζη νηστείας (Fasting plasma glucose-FPG) και λιπιδαιμικές παράμετροι με τη βοήθεια της ενζυματικής μεθόδου (Roche/Hitachi 912 automatic analyzer; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Επιπλέον μετρήθηκε η HbA_{1c} με την τεχνική της υγρής χρωματογραφίας (Menarini Diagnostics, Florence, Italy), ενώ η υπόλοιπη ποσότητα αίματος φυγοκεντρήθηκε και ο ορός διαχωρίστηκε και αποθηκεύτηκε σε ειδικό καταψύκτη (>80°C). Στα δείγματα αυτά ορού πραγματοποιήθηκε στη συνέχεια ενζυματικός ανοσοπροσδιορισμός των ουσιών απερίνης και γκρελίνης κάνοντας χρήση κατάλληλων αντιδραστηρίων, σύμφωνα με τις οδηγίες του παρόχου (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA). Με παρόμοια μέθοδο προσδιορίστηκαν και τα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό χρησιμοποιώντας κατάλληλο αντιδραστήριο (DRG Diagnostics, Marburg, Germany). Ο δείκτης ινσουλινο-αντίστασης (HOMA-IR) υπολογίστηκε με τη βοήθεια της εξίσωσης: HOMA-IR=ινσουλίνη νηστείας (mU/L) x FPG (mg/dl) / 405.

Στατιστική ανάλυση

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές αναφέρονται με τους μέσους όρους και τη σταθερά διακύμανσης. Η κανονικότητα της κατανομής εκτιμήθηκε με τη βοήθεια της μεθόδου Kolmogorov-Smirnov. Οι μεταβολές των μεταβλητών εντός της κάθε ομάδας ή μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκαν με τις δοκιμασίες paired-samples και student's t-test, αντίστοιχα, ενώ για τις μη-παραμετρικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε χ². Οι συσχετίσεις των μεταβολών της απερίνης με τις αντίστοιχες μεταβολές των υπόλοιπων μεταβλητών στην ομάδα της άσκησης υπολογίστηκαν με τη δοκιμασία spearman rank correlation. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης εφαρμόστηκε για τον προσδιορισμό των ανεξάρτητων μεταβλητών που συσχετίζονταν με την απερίνη. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του λογισμικού πακέτου SPSS (version 16.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε p<0.05, διπλής κατεύθυνσης.

Αποτελέσματα

Τα κλινικά και βιοχημικά δεδομένα παρουσιάζονται στους πίνακες 1 και 2 και στο σχήμα 1.

Κατά την έναρξη της μελέτης δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ως προς όλες τις κλινικές και βιοχημικές παραμέτρους. Στη διάρκεια της μελέτης μία ασθενής στην ομάδα της άσκησης διέκοψε τη συμμετοχή της για προσωπικούς λόγους, ενώ δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες επιπλοκές (π.χ., επεισόδια υπογλυκαιμίας). Οι ασθενείς της ομάδας άσκησης είχαν υψηλή συμμόρφωση παρακολουθώντας τουλάχιστον το 85% των συνεδριών άσκησης.

Το εφαρμοσθέν πρόγραμμα αερόβιας άσκησης δεν επέφερε σημαντικές αλλαγές ως προς το σωματικό βάρος και τα ανθρωπομετρικά χαρακτη-

ριστικά ($p > 0.05$), ενώ αντίθετα βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τις περισσότερες λιπιδαιμικές παραμέτρους και μείωσε την αρτηριακή πίεση, τη FPG και τη HbA1c συγκριτικά τόσο με τις αρχικές τιμές, όσο και με την ομάδα ελέγχου ($p < 0.05$). Επιπλέον το πρόγραμμα άσκησης επέφερε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα ινσουλινο-αντίστασης, όπως αυτά εκφράζονται από την ινσουλίνη νηστείας και τον δείκτη HOMA-IR, ενώ από την άλλη μεριά αύξησε τα επίπεδα της αερόβιας ικανότητας (VO_{2peak} , $p < 0.001$) σε σχέση τόσο με τις αρχικές τιμές, όσο και με την ομάδα ελέγχου.

Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1, η ασκησιο-

Πίνακας 1. Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων κατά την έναρξη της μελέτης.

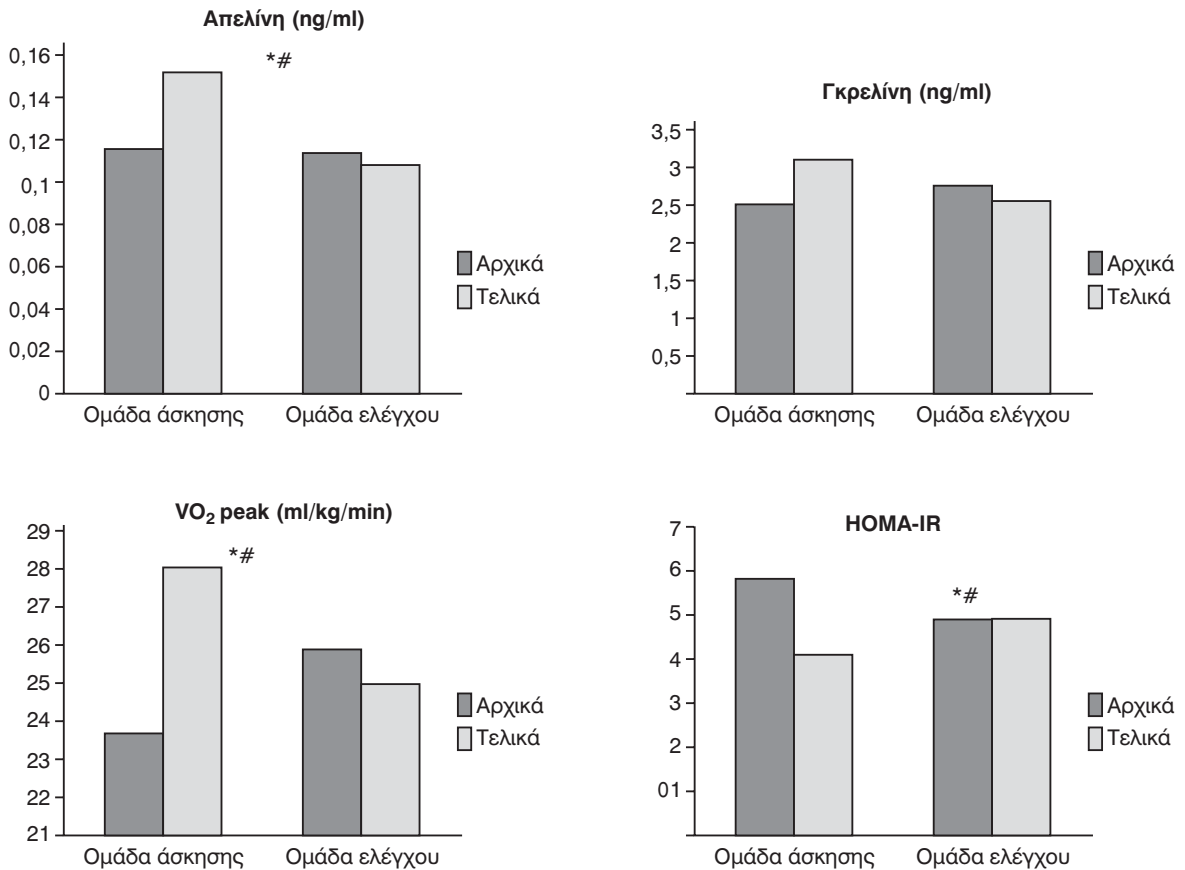
	Ομάδα άσκησης	Ομάδα ελέγχου	p
Αριθμός	26	27	
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	9/17	10/17	ΜΣ
Ηλικία	58.4±5.7	62.9±4.2	ΜΣ
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	5.1±2.5	5.5±2.1	ΜΣ
Κάπνισμα	5 (19.2%)	4 (14.8%)	ΜΣ
Αντι-υπερτασική αγωγή	16 (61.5%)	19 (70.4%)	ΜΣ
Αντι-διαβητική αγωγή			
Σουλφονουορίδες	3	2	ΜΣ
Μετφορμίνη	5	7	ΜΣ
Σουλφονουορίδες + Μετφορμίνη	12	14	ΜΣ
DPP4 αναστολείς + Μετφορμίνη	6	4	ΜΣ
Στατίνες	15 (57.69%)	18 (66.67%)	ΜΣ

Οι συνεχείς μεταβλητές αναφέρονται με τους μέσους όρους και τη σταθερά διακύμανσης. ΜΣ, μη σημαντικό.

Πίνακας 2. Τιμές μεταβλητών κατά την έναρξη και λήξη της μελέτης και στις δύο ομάδες.

	Ομάδα άσκησης (n=26)			Ομάδα ελέγχου (n=27)			
	Έναρξη	12 weeks	P1	Έναρξη	12 weeks	P1	P2
BMI (kg/m ²)	32.1±3.77	31.98±3.03	0.500	30.04±2.95	30.65±3.55	0.267	0.820
WHR	0.98±0.05	0.98±0.05	0.920	0.97±0.11	0.98±0.14	0.711	0.599
Συστολική ΑΠ (mmHg)	137±15	128±16	0.016	135±15	136±19	0.714	0.017
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	82±11	80±10	0.085	81±11	81±10	0.879	0.163
HbA1c (%)	7.8±0.8	7.1±1	<0.001	7.7±0.6	7.9±0.1.1	0.422	0.004
FPG (mg/dl)	191±40	162±41	<0.001	188±36	194±33	0.656	0.008
TChol (mg/dl)	202±58	178±51	0.047	197±48	204±57	0.523	0.032
HDL-C (mg/dl)	42±11	47±10	0.007	44±11	43±10	0.417	0.018
LDL-C (mg/dl)	128±46	106±39	0.036	123±45	126±55	0.473	0.012
TG (mg/dl)	160±55	125±57	0.035	150±63	175±76	0.102	0.005
Ινσουλίνη (mU/L)	12.53±4.82	10.42±4.12	0.041	10.71±4.11	10.42±3.69	0.888	0.031

Οι συνεχείς μεταβλητές αναφέρονται με τους μέσους όρους και τη σταθερά διακύμανσης. BMI, body-mass index· WHR, Waist-hip ratio· ΑΠ, αρτηριακή πίεση· FPG, Fasting plasma glucose-γλυκόζη νηστείας· TChol, ολική χοληστερόλη· TG, τριγλυκερίδια· P1, συντελεστής p για τις αλλαγές των μεταβλητών μέσα στην ίδια ομάδα· P2, συντελεστής p για τις αλλαγές των μεταβλητών μεταξύ των ομάδων.



Σχ. 1. Οι τιμές απελίνης, γκρελίνης, VO₂ peak και HOMA-IR στις ομάδες άσκησης και ελέγχου κατά την έναρξη και λήξη της μελέτης. * $p < 0.05$ μεταβολή μεταβλητής μέσα στην ίδια ομάδα. # $p < 0.05$ μεταβολή μεταβλητής μεταξύ των ομάδων.

γενής παρέμβαση είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων απελίνης στον ορό των ασθενών (από 0.209 ± 0.102 ng/ml σε 0.291 ± 0.175 ng/ml; $p = 0.014$), ενώ αντίθετα στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε μικρού βαθμού μείωση της λιποκυτοκίνης αυτής (από 0.213 ± 0.114 ng/ml σε 0.210 ± 0.109 ng/ml; $p = 0.811$), με αποτέλεσμα η διαφορά των μεταβολών να είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0.007$). Όσον αφορά την γκρελίνη, οι μεταβολές της συγκέντρωσής της στο σύνολο των ασθενών και των δύο ομάδων δεν ξεπέρασαν τα όρια στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0.132$). Εντούτοις η υπο-ομάδα των γυναικών που ασκήθηκε εμφάνισε αξιοσημείωτη αύξηση στη συγκέντρωση της γκρελίνης (από 2.14 ± 0.71 ng/ml σε 3.87 ± 1.07 ng/ml, $p = 0.042$) συγκριτικά με τις αρχικές τιμές και την υπο-ομάδα των γυναικών που δεν ασκήθηκε (από 2.20 ± 1.36 ng/ml σε 2.10 ± 1.40 ng/ml, $p = 0.779$) ($p = 0.038$).

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της συγκέντρωσης της απελίνης

στην ομάδα της άσκησης συσχετιζόταν με τη μείωση της LDL ($r = -0.363$, $p = 0.002$) και του δείκτη HOMA-IR ($r = -0.411$, $p = 0.003$). Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η ασκησιο-εξαρτώμενη μείωση της ινσουλινο-αντίστασης και της LDL αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες αύξησης της απελίνης ($R^2 = 0.391$, $p = 0.011$).

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, η εφαρμογή ενός προγράμματος αερόβιας άσκησης 12 εβδομάδων βελτίωσε στατιστικά σημαντικά το μεταβολικό profile, την καρδιοαναπνευστική ικανότητα και την ινσουλινο-ευαισθησία σε υπέρβαρους ασθενείς με ΣΔ2, παρά τις ανεπαίστες αλλαγές που επέφερε στο σωματικό τους βάρος. Επιπρόσθετα η μελέτη αυτή απέδειξε για πρώτη φορά ότι η συστηματική άσκηση έχει ευνοϊκή επίδραση στα επίπεδα της απελίνης και της γκρελίνης (μόνο στις γυναίκες) στο αί-

μα. Τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται να αναδεικνύουν έναν νέο αθηροπροστατευτικό μηχανισμό της σωματικής δραστηριότητας σε διαβητικούς ασθενείς.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι το πρόγραμμα άσκησης δεν είχε καμία επίδραση στο σωματικό βάρος και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών στο τέλος της μελέτης. Αν και αυτό με μια πρώτη ματιά φαίνεται παράδοξο, εντούτοις δικαιολογείται από τον σχεδιασμό της μελέτης, καθώς στους ασθενείς δόθηκαν συμβουλές να μην αλλάξουν τις διατροφικές τους συνήθειες κατά τη διάρκεια της μελέτης προκειμένου να μελετηθεί αποκλειστικά η επίδραση της άσκησης και μόνο αυτής, στις μετρούμενες παραμέτρους. Παρόλα αυτά διαπιστώθηκε ότι οι ασκούμενοι ασθενείς βελτίωσαν στατιστικά σημαντικά τον μεταβολικό τους έλεγχο, την αρτηριακή πίεση και την ινσουλινο-ευαισθησία, κάτι το οποίο επιβεβαιώνεται και από προηγούμενες μελέτες^{5,1}. Από την άλλη μεριά η ομάδα ελέγχου δεν βελτίωσε καμία από τις μεταβολικές παραμέτρους στο τέλος της μελέτης. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στο ότι, εκτός από την παροχή συμβουλών κατά την έναρξη της μελέτης, δεν υπήρξε στη συνέχεια παρότρυνση των ασθενών να συμμορφωθούν με τις οδηγίες αυτές, κάτι το οποίο αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στην καθημερινή πρακτική.

Τα τελευταία χρόνια τονίζεται όλο και περισσότερο η ευνοϊκή επίδραση της άσκησης στα επίπεδα των λιποκυτοκινών (IL-6, resistin, TNFα) στο αίμα ασθενών με ΣΔ2¹⁹. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη διεθνώς η οποία αποδεικνύει τη σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης απελίνης στον ορό ασθενών με ΣΔ2 μετά από οργανωμένο, μακροχρόνιο, πρόγραμμα άσκησης. Η απελίνη αποτελεί ένα σχετικά πρόσφατα ανακαλυφθέν πεπτιδίο, το οποίο συνδέεται με τον ενδογενή υποδοχέα APJ, που βρίσκεται στα αγγειακά κύτταρα και στα μυοκαρδιοκύτταρα. Μετά τη σύνδεση αυτή το σύμπλοκο απελίνη/APJ δρα στον αγγειακό και μυοκαρδιακό ιστό ρυθμίζοντας τον τόνο τους². Νεότερες έρευνες υποστηρίζουν τη συσχέτιση των χαμηλών συγκεντρώσεων απελίνης με την αθηρωμάτωση και τις επιπλοκές της, όπως είναι η στεφανιαία νόσος⁸. Με βάση τα δεδομένα αυτά, τα ευρήματα της μελέτης μας αποκτούν ιδιαίτερη κλινική σημασία και θα μπορούσαν να υποστηρίξουν έναν καινούργιο μηχανισμό μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω της άσκησης.

Πρόσφατα μάλιστα δημοσιεύτηκε μια μελέτη

(Tasci et al, 2009) στην οποία η οργανωμένη αλλαγή του τρόπου ζωής, με συνδυασμένη παρέμβαση δίαιτας και αυτο-ελεγχόμενης άσκησης, αύξησε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα απελίνης στο πλάσμα¹⁰. Η μελέτη αυτή διενεργήθηκε σε μη διαβητικούς, οι οποίοι δεν ελάμβαναν στατίνη, δεν ήταν παχύσαρκοι και παρουσίαζαν δυσλιπιδαιμία. Σύμφωνα με τους ερευνητές της μελέτης, μόνο όσοι συμμετέχοντες πέτυχαν να μειώσουν την LDL, στα επίπεδα των στόχων που είχαν τεθεί, αύξησαν τη συγκέντρωση της απελίνης. Παρομοίως και στη δική μας μελέτη παρατηρήσαμε ότι η ασκησιογενής μείωση της LDL ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της αύξησης της απελίνης. Επιπλέον όμως διαπιστώσαμε ότι η μείωση της ινσουλινο-αντίστασης, μέσω της άσκησης, συσχετιζόταν με τις αλλαγές στα επίπεδα απελίνης, υποδηλώνοντας έναν εναλλακτικό μηχανισμό ρύθμισης της απελίνης. Πράγματι, σε μια πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη από την ερευνητική μας ομάδα είχε καταδειχθεί ο ευεργετικός ρόλος που ασκούν φαρμακευτικές ουσίες που αυξάνουν την ινσουλινο-ευαισθησία (μετφορμίνη, ροσιγλιταζόνη) πάνω στα επίπεδα της απελίνης¹¹. Δύο πρόσφατες έρευνες απέδειξαν την αλληλεπίδραση μεταξύ της απελίνης και της ινσουλινο-ευαισθησίας, χωρίς όμως να μπορούν να προσδιορίσουν εάν πρόκειται για σχέση αιτίου-αιτιατού ή απλά η αύξηση της απελίνης συνυπήρχε ως παρεπόμενο με την αύξηση της ινσουλινο-ευαισθησίας^{3,4}. Στη δικιά μας μελέτη θα μπορούσε να διατυπωθεί η εξής υπόθεση: Η ασκησιο-εξαρτώμενη ενεργοποίηση της AMP-πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK) είναι γνωστό ότι αυξάνει την ινσουλινο-ευαισθησία. Είναι επίσης γνωστό ότι η AMPK ευοδώνει την έκφραση της απελίνης. Είναι επομένως πιθανόν η άσκηση μέσω της AMPK να μειώνει την ινσουλινο-αντίσταση και κατ' επέκταση να αυξάνει μέσω αυτής της διαδικασίας τα επίπεδα απελίνης με προφανές θετικό αποτέλεσμα^{22,5}. Η υπόθεση αυτή μένει να αποδειχθεί από μελλοντικές έρευνες⁶.

Ο ρόλος της γκρελίνης στην ενεργειακή ομοιοστασία και στις αγγειακές επιπλοκές συγκεντρώνει τελευταία όλο και μεγαλύτερο επιστημονικό ενδιαφέρον. Από μια σειρά μελετών έχει αποδειχτεί ότι η συγκέντρωση της γκρελίνης στο πλάσμα παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τον BMI, την παχυσαρκία και την ινσουλινο-αντίσταση^{7,8} ενώ από την άλλη τονίζεται η αντι-φλεγμονώδης δράση της γκρελίνης και ο προστατευτικός της ρόλος έναντι της αθηροσκλήρωσης¹⁶. Παρά τις βάσιμες εν-

δείξεις για τον ρόλο της γκρελίνης στα μεταβολικά και καρδιαγγειακά νοσήματα, η ρύθμιση των επιπέδων της στο αίμα μοιάζει να είναι πολυπαραγοντική και να εξαρτάται πρωτίστως από τις αλλαγές του σωματικού βάρους⁹. Στη μελέτη μας, αν και τα επίπεδα της γκρελίνης δεν μεταβλήθηκαν σε καμία από τις δύο ομάδες στο σύνολό τους, η επιμέρους ανάλυση κατέδειξε μία σημαντική αύξηση των επιπέδων γκρελίνης στην υπο-ομάδα των γυναικών που ασκήθηκαν. Σημειωτέον ότι η στατιστικά σημαντική αύξηση της γκρελίνης στις γυναίκες που ασκήθηκαν δεν συνοδευόταν από αντίστοιχη μείωση του σωματικού βάρους. Φάνηκε δηλαδή μία διαφορετική απάντηση, ως προς την γκρελίνη, των δύο φύλων στο ασκησιογενές ερέθισμα η οποία δεν ήταν συνάρτηση των μεταβολών του βάρους.

Το ερώτημα που ανακύπτει είναι εάν η διαφορετική ανταπόκριση της γκρελίνης στην άσκηση υποδηλώνει διαφορετικό ενεργειακό ισοζύγιο ή καταδεικνύει τις διαφορετικές επιδράσεις που έχει η άσκηση στην όρεξη και στην ενεργειακή πρόσληψη μεταξύ των δύο φύλων. Πριν δοθεί απάντηση στο παραπάνω δίλημμα θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν μετρήθηκε στην παρούσα μελέτη το ενεργειακό ισοζύγιο και τα συμπεράσματα στηρίζονται σε έμμεσους δείκτες, όπως είναι τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Επομένως λαμβάνοντας υπόψη τις ισοδύναμες αλλαγές των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών στα δύο φύλα φαίνεται ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ τους ως προς το ενεργειακό ισοζύγιο. Από την άλλη τα ευρήματα της μελέτης μας επεκτείνουν στον διαβητικό πληθυσμό τα ευρήματα εκείνα προηγούμενων μελετών, σύμφωνα με τα οποία η φυσική άσκηση από μόνη της, ανεξάρτητα από το ενεργειακό ισοζύγιο, αυξάνει τις συγκεντρώσεις της γκρελίνης προς την κατεύθυνση της αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες¹⁰. Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη κλινική αξία καθώς υπογραμμίζει τη διαφορετική ανταπόκριση των δύο φύλων στην άσκηση, τονίζει τη σημασία της παράλληλης διαιτητικής καθοδήγησης των ασθενών και αναδεικνύει έναν επιπλέον μηχανισμό καρδιαγγειακής προστασίας των γυναικών, ανεξαρτήτως του σωματικού βάρους. Η υπόθεση αυτή θα πρέπει να επιβεβαιωθεί και από μελλοντικές έρευνες, οι οποίες θα πρέπει να καθορίσουν και το όριο του ενεργειακού ελλείμματος που θα πρέπει να επιφέρει η άσκηση προκειμένου να είναι αποτελεσματική.

Ένας από τους σημαντικότερους περιορισμούς της μελέτης μας είναι ο σχετικά μικρός αριθ-

μός των συμμετεχόντων. Εντούτοις χρησιμοποιήθηκε μια σειρά από κριτήρια αποκλεισμού προκειμένου το τελικό δείγμα να είναι όσο το δυνατόν πιο ομοιογενές. Επιπρόσθετα η απουσία συστηματικής παρακολούθησης των διαιτητικών συνηθειών κατά τη διάρκεια της μελέτης αποτελεί έναν ακόμα περιορισμό, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα μέρος των αποτελεσμάτων να οφείλεται σε αλλαγές αυτών. Πράγματι, το πρόγραμμα άσκησης που εφαρμόστηκε απέτυχε να μειώσει το σωματικό βάρος. Πιθανόν το τελευταίο να οφείλεται στην αυξημένη πρόσληψη τροφής προκειμένου να αντισταθμιστεί η αυξημένη ενεργειακή κατανάλωση¹¹. Επομένως τα τελικά αποτελέσματα του προγράμματος άσκησης ίσως και να υποεκτιμώνται στην παρούσα μελέτη, καθώς δεν ενσωματώθηκε κάποιο διαιτητικό πρόγραμμα απώλειας βάρους που θα επέφερε θετικότερα αποτελέσματα.

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι ένα πρόγραμμα συστηματικής, αερόβιας άσκησης, μέτριας-υψηλής έντασης ασκεί ευνοϊκή επίδραση στους «κλασικούς» παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ2. Παράλληλα όμως αυξάνει τις συγκεντρώσεις νεότερων αντι-φλεγμονωδών και αντι-αθηρογόνων παραγόντων, της απελίνης και της γκρελίνης (μόνο στις γυναίκες). Τα ευρήματα αυτά έρχονται να ριξουν περισσότερο φως στους υποκείμενους προστατευτικούς μηχανισμούς της συστηματικής άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα διαβητικών ασθενών.

Ευχαριστίες

Ο Νικόλαος Π.Ε. Καδόγλου είναι υπότροφος του Κοινοφελούς Ιδρύματος “Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης”.

Abstract

Kadoglou NPE, Vrambas IS, Kapelouzou A, Sailer N, Kostakis A, Aggelopoulou N. The impact of aerobic exercise training on serum apelin and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes. Chron 2011; 1: 54-62.

Aim: Apelin and ghrelin have emerged as novel adipokines, involved in type 2 diabetes mellitus (T2DM) development and atherosclerosis progression. The aim of the present study was to investigate the effects of aerobic exercise training on the above adipokines in patients with T2DM. **Methods:** Fifty-four overweight (BMI > 25 kg/m²) patients with T2DM, but without any vascular complications were randomized to either: A) Aerobic exercise training (4 times/week, 45-60 min/ses-

sion, 60-75% of maximal heart rate) group (n=27) or B) Control group, orally instructed to increase physical activity (n=27). Clinical parameters, glycemic and lipid parameters, exercise capacity (VO₂peak), insulin resistance indexes (fasting insulin, HOMA-IR), serum levels of apelin and ghrelin were assessed at baseline and after 12 weeks. Results: 12-week exercise training resulted in significant (p<0.05) improvements in lipid and glycemic profile and insulin sensitivity (p<0.05) compared to control group. Inter-group comparison revealed that exercise treatment considerably upregulated apelin (p=0.007) and VO₂peak levels (p<0.001). Negligible changes in body weight and waist-hip ratio were detected within and between groups after the completion of the study (p>0.05). Subgroup analysis revealed a considerable increment in exercise-treated women compared to their control counterparts (p=0.038). Furthermore, multiple regression analysis showed LDL and HOMA-IR reduction to be independent predictors of apelin increase (R²=0.391, p=0.011). Conclusion: In patients with T2DM, structured, long-term, aerobic exercise exerts beneficial effects on novel anti-atherogenic adipokines, such as apelin and ghrelin (only in women), even in the absence of significant weight-loss, outlining its pleiotropic effects.

Βιβλιογραφία

1. Bonaterra GA, Zügel S, Kinscherf R. Novel systemic cardiovascular disease biomarkers. *Curr Mol Med* 2010; 10: 180-205.
2. Kadoglou NP, Avgerinos ED, Liapis CD. An update on markers of carotid atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes. *Biomark Med* 2010; 4: 601-9.
3. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1433-8.
4. Telford RD. Low physical activity and obesity: causes of chronic disease or simply predictors? *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Aug; 39(8): 1233-40.
5. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14: 837-843.
6. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg.* 2009; 19: 1574-80.
7. Carpené C, Dray C, Attané C, et al. Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *J Physiol Biochem.* 2007; 63: 359-73.
8. Kadoglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease—KOZANI STUDY. *Transl Res.* 2010; 155: 238-46.
9. Kuklinska AM, Sobkowicz B, Sawicki R, et al. Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2010; 25: 363-7.
10. Tasci I, Erdem G, Ozgur G, et al. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2009; 204: 222-8.
11. Kadoglou NP, Tsanikidis H, Kapelouzou A, et al. Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin, and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2010; 59: 373-9.
12. García EA, Korbonits M. Ghrelin and cardiovascular health. *Curr Opin Pharmacol.* 2006; 6: 142-7.
13. Ukkola O. Ghrelin and metabolic disorders. *Curr Protein Pept Sci.* 2009; 10: 2-7.
14. Ukkola O, Poykko S, Paivansalo M, Kesaniemi YA. Interactions between ghrelin, leptin and IGF-I affect metabolic syndrome and early atherosclerosis. *Ann Med.* 2008: 1-9.
15. Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, et al. Plasma des-acyl ghrelin, but not plasma HMW adiponectin, is a useful cardiometabolic marker for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients. *Atherosclerosis* 2009; 204: 590-4
16. Kadoglou NP, Sailer N, Moutmouzoglou A, et al. Novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118: 75-80.
17. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Sailer N, Fotiadis G, Voliotis K, Vitta I, Liapis CD, Alevizos M. Cardiorespiratory capacity is associated with favourable cardiovascular risk profile in patients with Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2009; 23: 160-6.
18. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 162-172.
19. Kadoglou NP, Iliadis F, Liapis CD, Perrea D, Angelopoulou N, Alevizos M. Beneficial effects of combined treatment with rosiglitazone and exercise on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2242-4.
20. Quazi R, Palaniswamy C, Frishman WH. The emerging role of apelin in cardiovascular disease and health. *Cardiol Rev.* 2009 Nov; 17: 283-6.
21. Dray C, Debarb C, Jager J, et al. Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E1161-9.
22. Yue P, Jin H, Aillaud M, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E59-67.
23. Kelly M, Gauthier MS, Saha AK, Ruderman NB. Activation of AMP-activated protein kinase by interleukin-6 in rat skeletal muscle: association with changes in cAMP, energy state, and endogenous fuel mobilization. *Diabetes.* 2009; 58: 1953-60.
24. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low pla-

- sma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 289-92.
25. Pöykkö SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546-53.
26. Dezaki K, Sone H, Yada T. Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. *Pharmacol Ther.* 2008; 118: 239-49.
27. Ueno H, Shiiya T, Mizuta M, Mondal SM, Nakazato M. Plasma ghrelin concentrations in different clinical stages of diabetic complications and glycemic control in Japanese diabetics. *Endocr J.* 2007; 54: 895-902.
28. Hagobian TA, Sharoff CG, Stephens BR, et al. Effects of exercise on energy-regulating hormones and appetite in men and women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 296: R233-42.
29. Wing RR, Goldstein MG, Acton KJ, et al. Behavioral science research in diabetes: lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity. *Diabetes Care* 2001; 24: 117-23.

Λέξεις-κλειδιά:

Άσκηση
Απελίνη
Γκρελίνη
Λιποκυτοκίνες
Διαβήτης τύπου 2

Key-words:

Exercise
Apelin
Ghrelin
Adipokines
Diabetes type 2